UNIVERSITÉ PARIS-VII
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

N° 9

Année 1976

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

BIANCONI Jean
Né le 15 Mars 1950, à Saigon.

Présentée et soutenue publiquement le

TUMEURS CARCINOÏDES DU GRÊLE.

A propos d'une observation avec métastases hépatiques.

REVUE DE LA LITTÉRATURE ET DIFFICULTÉS THÉRAPEUTIQUES.

Président : Mr. Ph. THIBAULT, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6e)
1976

UNIVERSITÉ PARIS-VII
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1976 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

BIANCONI Jean
Né le 15 Mars 1950, à Saigon.

Présentée et soutenue publiquement le

TUMEURS CARCINOÏDES DU GRÊLE.

A propos d'une observation avec métastases hépatiques.

REVUE DE LA LITTÉRATURE ET DIFFICULTÉS THÉRAPEUTIQUES.

Président : Mr. Ph. THIBAULT, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6e)
1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je dédie cette thèse,

A MA FEMME JOCELYNE,

et

A MES PARENTS.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548109_0013

A Monsieur le Professeur THIBAULT,

qui me fait le grand honneur de
présider cette thèse,

En témoignage de mon attachement
respectueux.

A mon Maître,

le Professeur Agrégé R. TOURNEUR,

Médecin des Hôpitaux de Paris

qui m'a inspiré et confié le sujet de cette thèse et m'a guidé dans sa rédaction.

En témoignage de ma gratitude reconnaissante pour son enseignement.

A MES MAÎTRES D' EXTERNAT,

Monsieur le Professeur Agrégé R. TOURNEUR,

Monsieur le Docteur A. RUBENS-DUVAL,

Monsieur le Professeur J. TURIAF,

Monsieur le Docteur NARDI.

Aux Docteurs

- Pierre DOURNOVO,

- LE TONTURIER,

Chefs de Clinique - Assistants des Hôpitaux,

qui m'ont aidé et guidé dans la rédaction de cette thèse.

Avec tous mes remerciements.

Au Docteur Anne de RIBIER,

pour l'aide qu'elle m'a donnée.

TUMEURS CARCINOÏDES DU GRÊLE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION AVEC METASTASES HEPATIQUES

REVUE DE LA LITTERATURE ET DIFFICULTES THERAPEUTIQUES

INTRODUCTION

La première description des tumeurs carcinoïdes remonte à LUBARSCH (1888), mais c'est OBERNDOFFER (1907) qui leur donne le nom de carcinoïde, pour marquer la différence entre ces tumeurs petites d'apparence bénigne et le cancer. C'est MASSON, en 1914, qui découvre leurs caractéristiques : cellules de Kultzchisky dans le fond des glandes de Luberkühn qui prennent des colorations argentiques.

En 1933, ERSPANNER et VIATE extraient des tumeurs carcinoïdes une substance qui fut identifiée à la sérotonine ; c'est à cette substance que l'on attribue les troubles vaso-moteurs et cardiaques dont la description princeps fut faite par BJORK, AXEN et THORSON.

A partir des années 1960, on insiste sur les particularités des métastases hépatiques. Actuellement, on intègre de plus en plus ces tumeurs dans le chapitre plus vaste des apudomes, ce qui permet d'insister sur la complexité des sécrétions humorales pathologiques. Ces derniers sont responsables d'un vaste tableau clinique et biologique complexe ; nous en rapportons une nouvelle observation, suivie depuis plus de vingt ans par le Professeur TOURNEUR.

O B S E R V A T I O N

L'histoire de la maladie de Mr. N... D..., âgé de 40 ans, remonte vers 1954; alors qu'il était âgé de 19 ans, il se plaignait déjà de petits troubles à type de douleur épigastrique chronique et de petites bouffées de chaleur le gênant très peu.

Peu après, apparaissent des signes d'une artérite du membre inférieur gauche. D'après les données de l'artériographie : oblitération des deux tiers supérieurs de l'artère fémorale superficielle avec spasme artériel sous-jacent, on décidait d'intervenir chirurgicalement.

L'intervention (Novembre 1954) comportait deux temps : dans un premier temps, une sympathectomie gauche avec surrénalectomie, dont l'examen histologique révèlera une hyperplasie surrénale portant sur la zone fasciculée et glomérulaire ; dans un deuxième temps, une greffe d'artère au membre inférieur gauche qui fut compliquée d'une hémorragie foudroyante par lâchage de suture, heureusement bien contrôlée.

Par la suite, Mr. N... D... reprenait une activité normale, se plaignant d'une claudication intermittente et de bouffées de chaleur.

En 1956, il est de nouveau hospitalisé pour un syndrome d'artérite localisée au territoire de l'artère tibiale postérieure droite, améliorée cette fois-ci par une sympathectomie haute ilio-fémorale.

En 1957, Mr. N... D... est hospitalisé pour bouffées de chaleur, provoquées par l'émotion, associées à une tachycardie ; mais l'exploration clinique et biologique reste

négative.

En 1958, Mr. D... est adressé par son médecin traitant pour bouffée vaso-motrice, précédant ou accompagnant un syndrome de type hypoglycémique. Dès son arrivée dans le Service du Professeur TOURNEUR, le caractère clinique de ces orages vaso-moteurs fait très fortement suspecter le diagnostic de tumeur carcinoïde. Ce sont des bouffées de chaleur provoquées par l'émotion, l'état de jeûne, associées à de la tachycardie, à une sensation de chaleur diffuse, à une rougeur généralisée de la face, durant une minute, évitées si le malade mange. Mr. D... note de plus une certaine pâleur après la crise.

Bien que l'examen clinique digestif soit négatif, le Pr. TOURNEUR porte le diagnostic de tumeur carcinoïde devant :

- l'association d'une diarrhée matinale, indolore, avec gargouillement,
- et l'existence d'une gêne respiratoire, de type asthmatiforme.

Ce diagnostic sera confirmé :

- sur le plan biologique, par un dosage de la 5 hydroxy-indol acétique : 49 mg / 24 h. (chiffre normal : 2,5 à 10 mg / 24 h.) ;
- le transit gastro-duodénal (22 Avril 1958) : qui montre la présence d'une image organique à 15 cm de la valvule iléo-caecale.

Sur ces arguments, une intervention chirurgicale est décidée. Elle sera marquée par un incident respiratoire à type de spasme broncho-alvéolaire ; mais l'intervention elle-même se déroulera sans problème.

L'exploration chirurgicale montre :

- d'une part, des métastases hépatiques multiples intéressant les deux lobes, et dont la taille est déjà assez importante ;
- d'autre part, à un mètre de l'angle iléo-caecal,

	5 H I A (N = 7 mg/24 h.)	S E R O T O N I N E	
		SANG (N = 0,15 ± 0,08)	URINE (N = 140 ± 90 ug)
11-1-1958	49,4 mg		
Exérèse tumeur 15-7-1958			
1959	16 mg		
1960	45 mg		
1963	60 mg		
1972	339 mg	2,67	1356
1974	279 mg	1,65	1617
Ligature artère hépatique 6-5-1973	362 mg	2,8	1800
23-6-1975	109 mg	0,97	406

une petite lésion infiltrant la paroi intestinale d'un centimètre de diamètre.

Une courte résection intestinale est pratiquée, suivie d'une anastomose termino-terminale.

L'examen anatomo-pathologique confirme le diagnostic de carcinoïde. En effet, il existe une légère diffusion de petits groupements cellulaires en cordons endocrinoïdes. Ce sont des petites cellules polyédriques à protoplasme finement granuleux et noyau ovoïde, pauvres en une chromatine finement réticulée. Ces cordons sont séparés par une très fine charpente conjonctivo-vasculaire. Nulle part, celle-ci n'a les caractères d'un stroma inflammatoire ; il n'y a pas d'activité mitotique anormale ; il n'y a pas d'irrégularités cyto-

logiques.

Cette lésion siège exclusivement dans la sous-muqueuse ; elle s'étend en plusieurs points de la muqueuse, à travers la musculaire muqueuse, laissant persister cependant la zone superficielle des villosités intestinales. En profondeur, les cordons cellulaires sont situés dans les interstices des deux couches de la musculeuse et dans la partie voisine du tissu périmusculaire. Nulle part il n'y a de réaction inflammatoire du stroma. On note une hyperplasie intense des plexus nerveux végétatifs intra-muraux.

Les suites opératoires sont simples, le malade reprend une activité normale. Les bouffées vaso-motrices ont régressé, ainsi que la diarrhée qui n'existe quasiment plus.

Mr. N... D... est régulièrement suivi par le Professeur TOURNEUR.

C'est ainsi que les dosages de l'acide 5 hydroxy-indol acétique urinaire montraient, en 1959, des taux stables à 16 mg/24 h. Ce taux s'élevait en 1960, pour atteindre en Janvier 29,7 mg/24 h. et, en Octobre, 45 mg/24 h.-

En Septembre 1961, Mr. N... D... vient consulter pour fatigabilité du bras gauche avec douleur des extrémités des doigts ; l'examen clinique montre alors un arrêt des battements artériels siégeant à trois travers de doigt au-dessus du pli du coude du bras gauche. Le reste de l'examen clinique est strictement normal. Les bouffées vaso-motrices n'ont changé ni en fréquence ni en intensité, alors que la diarrhée s'est un peu accentuée. Mr. D... sort avec un traitement symptomatique dont la Périactine.

En Mars 1962, on découvre une polyglobulie : Globules rouges 5.340.000, avec taux d'hémoglobine à 17 g, qui est normalisée par des saignées périodiques.

En Mai 1963, il est hospitalisé de nouveau pour une thrombose de la veine saphène droite dont l'évolution est

rapidement résolutive.

En Décembre 1967, il vient consulter pour une recrudescence des bouffées vaso-motrices, provoquant un aspect de cyanose télangiectasique au niveau du visage. Une scintigraphie hépatique montre l'aspect d'un gros foie de densité homogène.

En Février 1972, il y a une recrudescence des bouffées vaso-motrices associées à un oedème de la face, une gêne respiratoire à type de bradypnée asthmatiforme prédominant au temps respiratoire, et une tachycardie à 140. Le traitement, associant Périactine, Childral, Migristène, n'améliore guère les symptômes.

Le 26 Septembre 1972, Mr. N... D.. est hospitalisé dans le Service du Pr. TOURNEUR, pour un problème respiratoire à type de bronchite asthmatiforme. Les radios pulmonaires montrent une infiltration du sommet gauche et une accentuation broncho-alvéolaire du champ droit et, à la tomographie, une caverne avec bronche de drainage. Devant ces signes radiologiques et malgré la négativité de la recherche du bacille de Koch dans les crachats, un traitement tuberculeux est mis en route.

Au décours de cette hospitalisation, un bilan général du patient est refait. Mr. D. N. se plaint toujours de flushs survenant lors des périodes hypoglycémiques, d'horaires matinaux, provoqués par les émotions. On retrouve, à l'examen de la face, un oedème généralisé, prédominant sur les deux joues, chevauchant la base du nez, avec bouffissure des paupières. Ces bouffées vaso-motrices s'associent à une tachycardie, une dyspnée intense asthmatiforme bien soulagée par le Childral.

L'examen vasculaire retrouve, à gauche, un pouls radial faible, un pouls axillaire diminué, des pouls fémoraux et tibiaux postérieurs abolis. L'examen de l'appareil digestif retrouve une tendance diarrhéique plus accentuée et une

hépatomégalie (13 cm de hauteur), sans splénomégalie.

Un électrocardiogramme fait à cette époque était normal, ainsi que l'auscultation cardiaque, un dosage de 5 HIA à 339 mg/24 heures.

Le 20 Avril 1974, Mr. D. N. est hospitalisé dans le Service pour une douleur précordiale apparue lors d'une crise vaso-motrice plus intense que d'habitude.

L'interrogatoire précise cette douleur qui est non constrictive, augmentée par la respiration profonde, irradiant aux épaules, avec faiblesse du bras ; cette douleur est associée à une dyspnée, une fièvre à 39°, une toux et une expectoration.

Le diagnostic de pneumopathie est porté devant l'absence de troubles de la repolarisation à l'électrocardiogramme et la présence, à la radiologie pulmonaire, d'images d'infiltrats du champ gauche.

Un bilan général refait montre :

- sur le plan cardio-vasculaire, une tachycardie à 130 par minute et des anomalies du pouls artériel identiques à celles de 1972 ;
- sur le plan digestif, une hépatomégalie importante dépassant de dix centimètres le rebord costal, indolore, dont le bord inférieur est dur et irrégulier, sans splénomégalie ;
- sur le plan biologique :
  - . une sérotoninémie à 1,65 µg/ml (Normale = 0,15 ± 0,08) ;
  - . une sérotoniurie à 1.617 µg/24 h. (Normale = 140 ± 90) ;
  - . l'acide 5 hydroxy-indol acétique urinaire à 279 mg/24 h. ;
  - . le dosage VMA de taux normal ;
  - . la thyro-calcitonémie = 0,12 ng/ml (valeur normale) ;
  - . la bradykininémie = 0,24 ng/ml (valeur normale)

- Une petite protéinurie : 0,60 g/litre, découverte à l'entrée du malade dans le service, n'a pas été retrouvée par la suite.

Le 10 Avril 1975, Mr. N. D. revient dans le service pour une douleur de l'hypochondre droit, irradiant dans l'épaule droite et apparue depuis Février.

On suspecte un retentissement important, fonctionnel, des métastases hépatiques. L'examen clinique confirme l'augmentation importante du volume du foie, qui déborde de plus de trois travers de doigt du rebord costal, qui est douloureux à la palpation avec défense de l'hypochondre droit.

La scintigraphie hépatique montre une énorme hépatomégalie avec, très vraisemblablement, deux masses tissulaires anormales au sein du foie : l'une à la partie polaire du lobe droit, l'autre à la partie droite et profonde du lobe gauche.

En raison des antécédents artériels, on préfère proposer une ligature de l'artère hépatique à des tentatives d'embolisation.

L'intervention chirurgicale est effectuée le 6 Mai 1975, par le Professeur EDELMANN ; elle est marquée par des incidents lors de l'induction anesthésique. En effet, l'induction, malgré toutes les précautions prises, s'accompagne de flush intense, bronchospasme, collapsus atteignant l'inefficacité cardiaque, nécessitant à plusieurs reprises un massage cardiaque, ainsi que l'administration de Vasopressan.

Une section des deux artères hépatiques entre deux ligatures, avec suture de sécurité du bout proximal, est effectuée.

Les suites opératoires sont convenables.

Après un accès de fièvre et une poussée de transaminases à 1.000 unités, les premiers jours, une température normale est obtenue, ainsi que la chute des transaminases.

Sur le plan clinique, Mr. D. N. note la disparition des

accès de flush, qui reviendront de façon très modérée dans les semaines suivantes.

L'examen clinique note une diminution du volume du foie qui ne déborde plus que d'un travers de doigt.

Sur le plan biologique (23-6-1975) :

. une sérotonine sanguine à 0,97 µg/ml (Normale : 0,15 ± 0,08) et urinaire à 606 µg/24 h. ;

. un dosage de 5 HIA à 109 mg/24 h.

Une scintigraphie de contrôle, le 25 Juillet 1975, montre :

. une diminution du volume du foie ;

. une diminution des deux métastases hépatiques dont le volume a été réduit d'un tiers environ.

Depuis cette date, Mr. D. N. se porte bien ; il n'a plus de diarrhée, garde quelques crises de flush et une petite note asthmatiforme lors des bouffées. Il a été hospitalisé quelques jours pour un syndrome mononucléosique sans gravité.

L'observation de Mr. N... est remarquable par plusieurs aspects :

I - Clinique :

- Le caractère extrêmement lent de l'évolution de cette maladie est certes classique ; mais ici cette lenteur est exceptionnelle, puisque les premières manifestations cliniques remontent à 1952, alors que le malade était âgé de 17 ans.

- La précocité des métastases de cette tumeur au foie et leur lente évolutivité sont également remarquables. Ces métastases ont été affirmées en 1958, lors de l'intervention sur le grêle, après que soit apparue la diarrhée ; elles sont restées stables jusqu'en 1974, date des premières douleurs

hépatiques. Il est probable que ces métastases existaient déjà en 1954 environ. Selon SANDERS, en effet, 30 % des malades font des métastases hépatiques extrêmement précoces et les manifestations cliniques apparaissent lorsque la taille tumorale est suffisamment importante.

- L'évolution sous le traitement par la ligature de l'artère hépatique a été remarquable dans ses effets immédiats sur le syndrome clinique et biologique ; ceci est en accord avec les constatations de la littérature, comme nous le verrons plus loin.

- Les signes respiratoires de type asthmatiforme par broncho-constriction expiratoire exagérée sont indiscutablement en rapport avec les modifications humorales carcinoïdiennes. Leur forme majeure est l'accident bronchoplégique, lors de l'induction anesthésique.

II - Biologique.

Il semble que le cas de notre malade appartienne à une description typique, puisque les dosages montrent une augmentation au fil des années des taux de 5 HIA et de la sérotonine et leur régression du moins partielle après ligature de l'artère hépatique. Le plus souvent, le dosage de la bradykinésie est normal, malgré la présence clinique des signes d'action de cette dernière (hypotension, bronchospasme et flush). L'hypothèse d'un pic sécrétoire lors des crises est envisagée par certains auteurs, mais n'a pas été contrôlée chez notre malade.

Enfin, la polyglobulie constatée est peut-être en relation avec le retentissement fonctionnel hépatique sur l'inactivation de l'érythropoïétine par les métastases.

III - Thérapeutique.

Notre malade n'a pu bénéficier que de thérapeutiques palliatives. La résection de la tumeur primitive du grêle a

évité la constitution d'un syndrome occlusif, mais a laissé en place des métastases sécrétantes.

Contre les effets de ces sécrétions anormales, les diverses drogues (Migristène, Childral, Périactine) n'ont été que d'une efficacité modeste ; par contre, la ligature de l'artère hépatique a amené une amélioration significative clinique et biologique.

IV - Anatomie pathologique.

- La tumeur initiale était typiquement une tumeur carcinoïde argentaffine type mixte de Soga.

- Les métastases hépatiques ont eu un temps de doublement extrêmement long ; la réduction de la masse tumorale par désartérialisation peut donc faire espérer une survie prolongée.

V - Lésions associées.

Un des caractères les plus remarquables de cette observation est l'existence de lésions artérielles associées pour lesquelles de nombreuses hypothèses pathogéniques peuvent être soulevées.

En 1954, notre malade a subi une sympathectomie avec surrénalectomie gauche pour artérite du membre inférieur gauche. En 1956, il a eu une sympathectomie droite. A cette époque, le malade était âgé d'une vingtaine d'années ; le diagnostic de maladie de Buerger a été évoqué. En fait, ni les caractères cliniques, ni l'évolution n'ont permis de retenir ce diagnostic.

Notre malade est donc porteur d'une artérite juvénile d'étiologie indéterminée. Quel est le rôle des sécrétions carcinoïdiennes sur cette artérite ? Le rôle vaso-dilatateur de la Bradykinine doit être souligné ; dans notre observation, les signes d'artérite se sont progressivement amendés. Nous nous trouvons devant la situation inverse de ce qui est habituellement décrit : l'effet favorable de la sécrétion carci-

noïdienne sur des lésions d'artérite. En effet, dans la littérature, cette association a été retrouvée par certains auteurs à propos d'artérite mésentérique secondaire à des sécrétions carcinoïdiennes. Dans ces cas, il faut insister sur deux éléments :

1°- le caractère localisé de l'artérite ;

2°- la relation de cause à effet très probable entre les sécrétions carcinoïdiennes et l'artérite.

Dans les artérites mésentériques au cours des carcinoïdes, les vaisseaux sont remaniés par une hypergenèse élastique considérable et localisée essentiellement au niveau de l'intima, provoquant parfois des thromboses. Ces lésions se traduisent par des tableaux d'insuffisance vasculaire mésentérique.

Si on se fonde sur les associations rencontrées dans la littérature, on pourrait proposer un schéma pathogénique complexe : la tumeur carcinoïde sécréterait des substances non encore identifiées responsables d'artérite, alors que la bradykinine aurait un effet dilatateur salvateur. Ces lésions vasculaires sont à rapprocher des lésions endocarditiques, bien connues depuis quelques années et totalement inexpliquées.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

I - FREQUENCE ET REPARTITION DES CARCINOIDES.

1)- Fréquence en pathologie tumorale digestive.

Bien qu'en regain d'actualité depuis quelques années, le carcinoïde ne représente que 0,1 % de la pathologie gastro-duodénale.

Mais si on fait un pourcentage sur chaque localisation tumorale, on s'aperçoit que :

- 20 à 30 % des tumeurs du grêle sont des carcinoïdes,
- 50 % des tumeurs de l'appendice sont des carcinoïdes (Statistique de MOERTELL, DOC KERTY et JUDD).

2)- Répartition des tumeurs carcinoïdes selon leur localisation digestive.

1- Fréquence des tumeurs carcinoïdes du grêle par rapport à l'ensemble des carcinoïdes :

AUTEURS	NOMBRE TOTAL	LOCALISATION GRELE	POURCENTAGE
SANDERS et AXTELL	2.579	841	33 %
RITCHIE	509	117	22 %
Rapport Chirurgie 1971	170	70	40,1 %
WEDEL et SCHULTE	2.692	856	31 %
MAC DONALD	356	91	25 %
J. MORGAN, MARKS	135	37	27 %
J. GODWIN (1975)	2.363		33 %

Sur ces chiffres, on constate que la moyenne de localisation au niveau du grêle est de l'ordre d'un tiers.

Elle peut s'expliquer par un pourcentage assez élevé au niveau du grêle de cellules de Kultschitsky-Masson.

La statistique la plus récente, celle de GODWIN (1975), sur plus de 2.500 cas, donne 33,7 %.

2- Répartition et fréquence de chaque localisation digestive.
(D'après MALAFOSSE et coll.)

TOTAL	AUTEURS	ESTOMAC %	DUODE-NUM %	GRELE %	MECKEL %	APPENDICE %	COLON %	RECTUM %
2.692	WEDELL et SCHULTE	3,7	2,4	31	3,2	46	2,6	12
2.579	SANDERS	3,3	2,5	33	1,1	45	2,6	12
567	SAUER	4,4	0,17	72	0	0	7,4	12
356	MAC DONALD	3,9	0,22	25	0,06	63	0,36	0,36
88	MAC KIRDIE	0	0,01	28	0,01	56	5,6	7
76	WILSON	0,1	0	31	0	57	5	13
72	KUIPPER	0,1	0,3	27	0,1	22	7	27
65	PEARSON	6,1	0,3	19	0	40	0,3	0,3
56	FEYRTER	0	0	72	0	12	18	18
53	BAEZA	0,2	0,2	19	0,2	62	7	7
49	DIFFENBAUCH	0	0	9,8	0	77	4	8
29	SAEGERSTER	0	0,3	19	0,6	58	0,3	0,6
135	MORGAN	7		27	0	9	7	27
170	Rapport Chirurgie 1971	5,8	4	41	1,7	33	8	7
1.667	ERG 1975	4	1	21		51	8	17
696	TNCS 1975			30		49		17

De cette statistique, seuls les chiffres de WEDELL et SANDERS représentent, par leur nombre de cas étudiés, une moyenne suffisante pour être prise en considération.

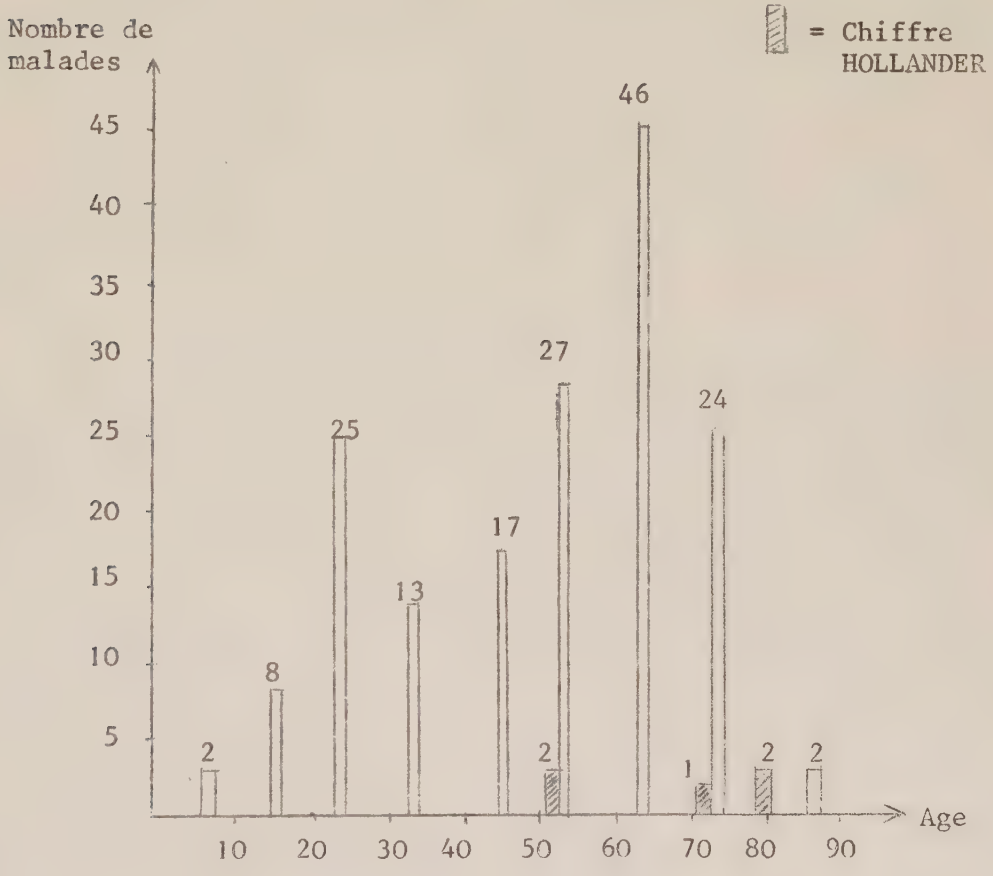
Les carcinoïdes les plus fréquemment rencontrés sont :

- Localisation appendiculaire : 45 % des cas.
- " grêle ..... : 30 % " " .
- " rectum ..... : 10 % " " ,

ce dernier représentant une entité très particulière.

Il faut retenir en plus que, malgré l'importance des publications, le nombre des carcinoïdes digestifs est rare, moins de 0,1 % de toutes les tumeurs gastro-duodénales (MOERTEL - Etude sur 14.852 cas d'autopsie systématique : 0,65 %).

II - REPARTITION SELON L'AGE.



- MORGAN, sur 135 cas étudiés, constate que :

. la tumeur localisée à l'appendice survient vers 26 ans (27 cas / 135),

. et que le reste était entre 45 et 55 ans.

- HOLLANDER et coll. constatent un âge moyen de 59 ans.

- Le Rapport français de Chirurgie (MALAFOSSE) arrive à des conclusions très voisines (étude sur 170 cas) :

La moyenne d'âge est de 54 ans et la tumeur carcinoïde appendiculaire frappe l'adulte jeune : 32,5 ans.

Les localisations appendiculaires se révèlent tôt, du fait de leurs caractères anatomiques et topographiques, car siégeant dans un conduit étroit, elles induisent plus tôt une symptomatologie qui ailleurs reste longtemps latente.

Leur bénignité est en partie liée à l'appendicectomie précoce qui assure une guérison définitive.

- JOUANNEAU et MALAFOSSE proposent une répartition des âges en fonction de la localisation. Sur 170 cas étudiés :

. Estomac	56,6 ans
. Duodénum	60,2 ans
. Grêle	61 ans
. Appendice	32,5 ans
. Colon	59,7 ans
. Rectum	54,5 ans.

Ces chiffres montrent que les carcinoïdes du grêle se révèlent à l'âge où l'on découvre fréquemment des cancers digestifs ; peut-être leur début se fait-il plus tôt, mais leur longue évolutivité fait que la plupart (57 % des malades dont on a fait le diagnostic) ont plus de 60 ans.

- GODWIN (1975), sur 820 cas pour 2.300 cas totaux, arrive aux mêmes chiffres :

. Estomac	62,4 ans
. Grêle	63,4 ans
. Appendice	35,7 ans
. Colon	62,6 ans
. Recto-sigmoïde	52,1 ans

- Un des caractères les plus exceptionnels de notre observation est la découverte extrêmement précoce de la tumeur.

III - REPARTITION SELON LE SEXE.

Il semble qu'il n'y ait pas de déterminisme du sexe (JOUANNEAU) et, sur 170 cas, il y a 52,9 %, soit 90/170 femmes et 47,5 %, soit 79/170 cas.

SIEGE	HOMMES	FEMMES
Estomac	9	1
Duodénum	4	3
GRELE	37	32
Meckel	0 -	3
Appendice	16	40
Colon	5	8
Rectum	8	3
TOTAL	79 47,5 %	90 52,9 %

A la vue de ces chiffres :

- les localisations du grêle ont une distribution quasi égale de part et d'autre ;
- seules les localisations appendiculaires semblent plus toucher le sexe féminin.

MORGAN (1974), plus récemment, constate une distribution analogue sans prédominance du sexe (étude sur 135 cas).

GODWIN (1975) regroupe plus de 2.300 observations sur l'ensemble des Etats-Unis et, étudiant la fréquence en tenant compte non seulement du sexe mais aussi de la race (blancs et noirs), fournit les chiffres suivants :

SIEGE	NOMBRE DE CAS		RAPPORT	NOMBRE DE CAS		%	%	NOMBRE
	BLANCS	NOIRS	NOIRS/BLANCS	HOMMES	FEMMES	HOMMES	FEMMES	TOTAL
GRÊLE	208	35	0,17	140	105	57	43	345
APPENDICE	295	25	0,08	74	266	22	78	340

Ces chiffres confirment la tendance du sexe féminin pour les localisations de l'appendice : 78 %, contre 22 %. Et GODWIN pense que cela est dû à une fréquence plus grande de l'appendicectomie chez la femme, alors que le grêle a une proportion de 57 % pour les hommes contre 43 % chez les femmes, dans l'ensemble des carcinoïdes digestifs, excepté l'appendice.

GODWIN constate un pourcentage de 52 % chez les hommes et de 48 % chez les femmes, ce qui diffère de peu des chiffres cités par MALAFOSSE, et que les hommes noirs ont un pourcentage élevé des cas de localisation digestive, tandis que les blancs ont 80 cas de grêle sur un total de 140 cas masculins, sur un total de 245 cas de grêle.

IV - EVOLUTION DE LA MALADIE - LONGUEUR DE SURVIE.

1)- Généralités.

- Il est maintenant admis que les carcinoïdes digestifs, notamment du grêle, ont une évolution extrêmement lente, s'étendant sur plusieurs années, même dans les cas où ils s'accompagnent de métastases, en particulier hépatiques, et parfois ces tumeurs n'ont pas de traduction clinique et ne sont découvertes qu'à l'autopsie, et leur nombre souvent dépasse celui des tumeurs symptomatiques.

- Le début de l'histoire est parfois difficile à cons-

tituer, du fait de la banalité des signes d'appel digestif, et ce n'est que rétrospectivement, à l'apparition d'autres signes dont le syndrome carcinoïde, que l'on donne l'importance à un signe banal tel que les troubles du transit.

- Le cas de notre malade est tout à fait différent, puisque le diagnostic fut posé très tôt.

- L'évolution de la maladie et la survie des malades sont très différentes selon les auteurs.

2)- Evolution dans le temps.

1- Evolution inférieure à 5 ans.

1/- L'étude de MORGAN sur 85 cas, dont 14 du grêle :

SIEGE	NOMBRE	SURVIVANT	POURCENTAGE
Rectum	30	14	46 %
Jéjuno-iléon	14	8	57 %
Estomac	8	4	50 %
Colon	6	2	33 %
Appendice	21	17	80 %
Duodénum	6	4	66 %
TOTAL	85	49	58 %

2/- Statistique du Rapport du Congrès de Chirurgie donne des chiffres un peu différents.

Sur 47 observations, on constate :

- Total : 47 %
- Décès : 53
- Survivants : 47
- Evolution métastatique : 57 dont 46 % foie

(contre 30 % de métastases hépatiques chez SANDERS).

Les causes de décès étaient dues :

-Complications post-opératoires : 24 %
-Infarctus ..... 4 %
-Cachexie ..... 28 %
-Troubles cardiaques ..... 8 %
-Non précisées ..... 36 %

Un tableau récapitulatif résume les pourcentages et montre la variabilité du pourcentage selon les auteurs :

	NOMBRE TOTAL SURVIVANTS	SURVIVANTS
MOERTEL	28	21 , soit 68 %
MAC KIRDIE	29	8 , soit 28 %
MORGAN	14	8 , soit 57 %
CONGRES DE CHIRURGIE	47	21 , soit 43 %
GODWIN		54 %
BROOKES	31	42 %
VAN SICKLE		45 %

Pourtant, les auteurs ont constaté un parallélisme entre la taille de la tumeur ou sa multiplicité et son potentiel évolutif. C'est ainsi que, pour des tumeurs :

$T < 1$ cm	Extension métastatique a un pourcentage de 2 %
$1 < T < 2$ cm	50 %
$T > 5$ cm	80 %

Le plus souvent, la tumeur est unique, soit 73 %, contre 27 % multiple (MALAFOSSE). Le nombre des survivants après 5 ans de recul varie autant selon la taille de la lésion initiale que selon l'existence (53 %) ou non de métastases.

C'est ainsi que plus une tumeur est importante par la

taille et multiple par sa localisation et moins le pourcentage de survivants est important.

C'est ainsi que JOUANNEAU donne les chiffres suivants pour des tumeurs :

	Survie
T < 2 cm	27 %
2 < T < 5 cm	10 %
T > 5 cm	0 %
T multiples	12 %

J. WILSON, sur 37 cas, donne un pourcentage de 30 % à 5 ans.

MORGAN, sur 24 carcinoïdes avec métastases au foie, trouve 21 % de survie.

2- Evolution supérieure à 5 ans.

Voyons quelques statistiques :

1)- MORGAN :

SIEGE	NOMBRE DE MALADES	SURVIVANTS	%
Jéjuno-iléon	11	5	45
Appendice	17	13	76
TOTAL	28	18	49

2)- Congrès français Chirurgie, 1971 (JOUANNEAU) :

Sur 13 observations, il constate :

- Décès ..... 46 %, soit 44 % survivants.
- Evolution métastatique 61 %
- Métastase hépatique .. 53 %
- Syndrome carcinoïdien 38 %

Sur ces chiffres, on peut dire que la localisation du grêle donne au moins un pourcentage de survie de 50 % au-delà de 10 ans.

GODWIN constate que 36 % des carcinoïdes étaient suivis pendant plus de 15 ans.

V - LESIONS ASSOCIEES.

Les tumeurs carcinoïdes s'associent fréquemment à d'autres lésions pathologiques, parmi lesquelles un cancer d'un autre type.

1)- Association à un autre cancer.

	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE
MORGAN	37	37 %
FOREMAN	38	47 %
PEARSON	160	31 %
MOERTEL	61	29 %
BARRETO	32	16 %
WARREN		53 %
CONGRES DE CHIRURGIE	5	7 %

Ces chiffres représentent l'association d'un cancer, quelle que soit sa localisation, à un carcinoïde digestif.

Le pourcentage élevé de l'association cancer et carcinoïde est-il dû à la dépression immunologique engendrée par le carcinoïde, car le chiffre élevé des associations fait que l'on a du mal à croire à une simple coïncidence.

Les cancers les plus fréquemment retrouvés sont :

- rectum,
- estomac,
- sein,
- bronches,
- ovaire.

Le Congrès de Chirurgie, en 1971, évalue le pourcentage

de l'association à 7 %. Ce chiffre est inférieur à celui des auteurs américains, dont l'estimation, si on ne tient compte que du nombre des observations uniquement chirurgicales, n'est que de 17 %, mais 36 % des autopsies.

Il est certain que le cancer associé au carcinoïde précipite le pronostic du malade, mais que cette fraction de malades peuvent aussi bien faire partie du pourcentage des malades à évolution inférieure à 5 ans que supérieure à 10 ans, selon que le cancer est découvert concomitant au carcinoïde ou se greffe après plusieurs années de la découverte de ce dernier.

1- Dans les formes associées à un cancer.

Il est intéressant de signaler l'observation de GROLLEAU et celle de PIERRON qui décrit une association extrêmement rare de tumeurs carcinoïdes à double localisation iléale et bronchique et qui pose un problème intéressant sur le plan histogénétique.

En effet, l'existence d'une tumeur bronchique carcinoïde primitive associée à un carcinoïde du grêle évoquerait une maladie de système, atteignant un ensemble cellulaire dont les éléments sont disséminés dans l'organisme (systèmes de cellules claires de FEYTER) et qui permettrait d'expliquer les localisations multifocales de tumeurs carcinoïdes en apparence primitives, et l'origine de ce système cellulaire, d'après PAGES, serait au niveau de la crête neurale, feuillet embryonnaire mésectodermique, ce qui rend compte : à la fois de la plasticité des cellules qui le composent, de leur large répartition dans les tissus de nature embryologique diverse et de l'identité fonctionnelle de certains cas avec certaines néoformations mélaniques ou neuro-végétatives.

2- Association à un ulcère gastrique.

La fréquence de l'association carcinoïde du grêle - Ulcère gastro-duodénal est très variable d'un auteur à l'au-

tre, variant de 3 % (MAC KIRDIE) à 38 % (MAC DONALD).

Il ne semble pas qu'il y ait relation directe entre la sécrétion de sérotonine et l'existence d'ulcère gastro-duodénal ; en effet, si, par la perfusion de 5 hydroxytryptophane et de sérotonine, on a pu créer chez le rat des ulcérations gastriques, en revanche il semble que, chez l'homme, la perfusion de sérotonine semble déterminer une hyposécrétion gastrique, et l'étude de la sécrétion gastrique chez les malades atteints de syndrome carcinoïde n'a pas montré de sécrétion anormalement élevée. Toujours est-il que la fréquence par rapport à la population normale d'atteinte d'ulcères gastro-duodénaux est plus élevée dont le mécanisme physio-pathologique n'est pas encore déterminé. Peut-être existe-t-il une relation avec la sécrétion anormale de la gastrine ?

3- Association à une tumeur endocrine.

Bien que rare, elle est en effet possible.

Carcinoïde du grêle et adénome bénin à cellules C de la thyroïde (CATTAR), avec élévation de thyrocalcitonine circulante, dont l'origine est attribuée, d'après l'auteur, à une sécrétion intermittente de la tumeur carcinoïde du grêle qui élabore un polypeptide n'appartenant pas au spectre régional, qui serait dû à une déviation de la spécialisation de la cellule carcinoïdienne en se basant sur les travaux de PAGES et FEYTER qui établissent les liens d'ordre morphologique et topographique entre les carcinoïdes et le S.E.D..

C L I N I Q U E

GENERALITES SUR LA CLINIQUE

Les carcinoïdes du grêle sont très longtemps asymptomatiques et les découvertes d'autopsie ne sont pas rares.

Les premières manifestations sont essentiellement digestives ; parmi les signes les plus fréquemment rencontrés, la douleur, associée ou non à de la diarrhée ou à une altération de l'état général, a une place de choix. C'est bien plus tard qu'apparaissent les signes endocriniens, liés le plus souvent à des métastases hépatiques, dont le flush, qui n'est retrouvé que dans la fréquence de 5 % seulement ; mais leur présence oriente aussitôt le diagnostic.

Les signes d'appel sont donc essentiellement digestifs, non spécifiques, souvent associés entre eux et alors évocateurs.

Par ordre de fréquence, on trouve :

- des signes abdominaux ..... 95 %
- des signes vasculo-cutanés. 5 %
- enfin des signes endocarditiques.

I- LE SYNDROME DIGESTIF.

1)- Quelques statistiques.

= MORGAN, sur 18 carcinoïdes du grêle, constate :

- Obstruction intestinale : 12
  - . aiguë 5
  - . chronique .. 7
- Masse palpable : 6

- Saignement digestif : 2
- latent ..... : 4

= WILSON, sur 37 carcinoïdes :

- Douleur 4
- Amaigrissement ... 9
- Hémorragie 5
- Obstruction 6
- Latent 13

= Rapport Congrès de Chirurgie sur 170 cas :

- Douleurs abdominales plus altération état général ...	28	40 %
- Douleurs abdominales plus diarrhée	26	37 %
- Douleurs abdominales plus accident occlusif récidivant	23	33 %
- Douleurs abdominales plus signes radiologiques	37	53 %
- Douleurs abdominales plus diarrhée plus altération état général	18	26 %
- Douleurs abdominales plus altération état général plus signes radiologiques	19	27 %
- Douleurs abdominales plus diarrhée plus signes radiologiques	16	23 %
- Douleurs abdominales plus altération état général plus accident occlusif récidivant	16	23 %

2)- <u>Commentaires et description de la symptomatologie</u>.

1- On note la fréquence des petits accidents subocclusifs (LEE et TAYLOR).

= MORGAN : 7 cas sur 18 malades
contre 5 cas d'obstruction aiguë.

= Ils se traduisent le plus souvent par des douleurs iliaques droites péri-ombilicales survenant par crises, souvent à type de syndrome de Kernig.

2- Les hémorragies digestives sont rares :

= MORGAN : 2 cas sur 18.
= WILSON : 5 cas sur 37.

= Dans notre cas, le malade avait présenté une anémie, mais la recherche de sang dans les selles fut négative.

3- La diarrhée :

- extrêmement fréquente (GEOFFROY, PICARD, MAC DONALD) : 43 % ;
- faite de 5 à 20 selles par jour ;
- liquide fécal, diurne et nocturne ;
- évoluant par épisodes de quelques jours ;
- déclenchée par les émotions, prise alimentaire ;
- indolore, mais associée à des gargouillements.

4- La perception d'une tumeur palpable est rare.

Pourtant, MORGAN en signale 6 cas sur 18.

Il s'agit souvent :

- soit d'adénopathies,
- soit d'invagination autour de la tumeur qui reste souvent de petite taille : 70 % des cas.

5- Ces signes peuvent rester isolés ou s'associer (Voir tableau)/

Mais le plus souvent, la diarrhée est fréquemment retrouvée ; l'état général du malade s'en ressent et l'amaigrissement est souvent présent.

6- Les métastases hépatiques caractérisent ces tumeurs carcinoïdes du grêle, dont la fréquence est grande : 67 % selon MAC DONALD.

- Rarement symptomatiques au début, elles sont recherchées systématiquement en pré-opératoire par la stincigraphie et en per-opératoire.

- Ce sont elles qui conditionnent l'importance du syndrome carcinoïdien.

- Et la localisation iléale serait la plus métastasiante (MORGAN), alors que les tumeurs appendiculaires sont relativement bénignes.

- Mais leur longue évolutivité (5 à 20 ans) fait que les signes endocriniens qu'ils conditionnent contrastent avec

la faible malignité de la tumeur primitive.

- Elle réalise une hépatomégalie volumineuse multilacunaire à la scintigraphie, longtemps indolore, jusqu'à ce que la taille des métastases soit suffisamment volumineuse pour qu'existent les premières douleurs hépatiques. Le foie est de consistance dure et le plus souvent irrégulier.

II- LES SIGNES VASCULO-CUTANES.

1)- Généralités.

Ils ne sont pas constants : moins de 5 %.

- MAC DONALD n'en signale que 4 cas sur 35 cas, avec 24 métastases hépatiques.
- MORGAN, aucun.

Leur présence est conditionnée par l'existence de métastases hépatiques.

Les premiers auteurs qui les décrivirent furent BJORK, AXEN et THORSON.

Schématiquement, on distingue :

1- Les phénomènes vaso-moteurs paroxystiques,

2- Les signes permanents.

1)- Les phénomènes vaso-moteurs paroxystiques.

Le début commence par une bouffée congestive du visage, parfois précédée par une oppression thoracique. Puis, cette bouffée congestive gagne le thorax, les membres supérieurs.

C'est une large nappe érythémateuse homogène, à bords nets :

- soit faite d'ondes congestives de progression successive,
- soit l'aspect de nombreuses plaques de taille variable, séparées par des espaces de peau saine.

Elles surviennent le plus souvent après le repas (parfois à jeun : c'est le cas de notre malade), favorisées par les émo-

tions, certains mouvements dont la palpation du foie, les efforts musculaires, l'ingestion d'aliments chauds ou froids.

Leur durée est variable (quelques minutes), mais tend à se prolonger avec le temps.

Leur fréquence est variable : 1 à 15 par jour.

S'y associent souvent :

- une sensation d'angoisse avec céphalée ;
- une tachycardie et une hypotension ;
- une gêne respiratoire à type de bradypnée expiratoire ;
- des signes localisés à la face, à type de :
  . hyperhémie conjonctivale,
  . oedème des paupières,
  . hypersécrétion lacrymo-nasale,
- de la diarrhée.

L'aspect de la cyanose du malade suit souvent cette phase de flush qui, associée à l'arythème, donne l'aspect de rougeur cyanique.

A la régression de la cyanose, succède une phase de pâleur localisée au visage.

2)- Les signes permanents s'installent à la longue :

- Télangiectasies :
  . au niveau du nez et des pommettes,
  . associées à une infiltration oedémateuse de la peau.
- Parfois, un érythème pellagroïde.

III - LES SIGNES CARDIO-VASCULAIRES.

- Ils sont tardifs et prédominent sur le coeur droit, ce qui laisse supposer que le poumon pourrait inactiver la ou les substances responsables des lésions du coeur droit, constituées essentiellement par de la fibrose sous-endocar-

dique, du fait de la rareté des lésions du coeur gauche, sauf en cas de communication interauriculaire.

- Fréquence des atteintes :
  - . 40 % sténoses pulmonaires orificielles,
  - . 25 % insuffisance tricuspidienne,
  - . 20 % rétrécissement tricuspidien,
  - . 15 % d'insuffisance pulmonaire.

Ce qui aboutit à la longue à la constitution d'une insuffisance ventriculaire droite résistant au traitement, précipitant dans 50 % la longue évolution de la maladie.

- Cliniquement, on note l'apparition d'un souffle systolique le long du bord gauche du sternum.

- L'ECG montre rarement des signes probants.

- Quant à l'hémodynamique, elle montre :
  - . que les sténoses sont peu serrées,
  - . rarement une hypertension pulmonaire,
  - . souvent une augmentation du débit cardiaque.

- La relation directe métastases hépatiques et signes cardiaques droits associés suggère une action directe de la sérotonine sur la constitution de ces lésions.

R A D I O L O G I E

La radiologie confirme, dans 60 % des cas, le diagnostic de tumeur maligne ou bénigne, mais ne préjuge pas de la nature exacte.

A)- LA RADIOGRAPHIE SANS PREPARATION DE L'ABDOMEN.

Elle n'est pas sans intérêt, car elle montre souvent des signes d'obstacles sur un cliché de malade pris en position debout.

B)- LE TRANSIT DU GRÊLE.

HERVE et MILLER, W. HERMANN décrivent, dès 1962, des signes caractéristiques des carcinoïdes du grêle qui s'expliquent bien par leurs caractères anatomiques : tumeur de petit volume, sous-muqueuse, et leur mode de développement : ulcération rare et envahissement de la musculaire et du mésentère avoisinant en déterminant une importante sclérose rétractile intéressant la tunique intestinale et son méso.

Les caractères sont :

1- Lacune unique ou multiple, généralement discrète.

2- Angulation de l'anse, due à la rétraction mésentérique en regard de la tumeur, liée à l'infiltration néoplasique et scléreuse du mésentère.

3- Refoulement des anses grêles adjacentes, soit par la masse ganglionnaire métastatique, soit par la tumeur, associée à ses adénopathies, et rétraction mésentérique.

4- Dilatation du grêle en amont de la tumeur.

5- L'accélération du transit du grêle en amont de la tumeur

intéresse surtout les anses jéjunales. Sa fréquence est grande, puisqu'elle est présente chaque fois que les malades présentaient une carcinoïdose.

C)- L'ARTERIOGRAPHIE SELECTIVE DU TRONC CAELIAQUE ET DE L'ARTERE MESENTERIQUE SUPERIEURE.

1- De l'artère mésentérique supérieure.

Elle n'est pas pratiquée systématiquement et fournit des résultats mitigés, car les signes ne sont pas spécifiques et ne montrent que des anomalies de tumeurs malignes : hypervascularisation, avec des vaisseaux irrégulièrement distribués et plus larges que normalement, et parfois peut ne rien montrer, comme elle peut montrer des signes faussement pathologiques.

2- Quant à l'artériographie du tronc caeliaque :

Elle détecte souvent les métastases hépatiques de petite taille ayant échappé à la scintigraphie.

Les signes sont ceux des tumeurs secondaires du foie, où prédomine l'hypervascularisation en touffe, avec déviation des gros troncs et retour veineux précoce.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I - CRITERES HISTOLOGIQUES CARCINOÏDES DU GRÊLE.

A- Macroscopie.

= Caractères généraux :

La tumeur est bien circonscrite, non encapsulée, de petite taille, siégeant dans la sous-muqueuse soulevant la muqueuse, homogène à la coupe et de couleur jaune ; elle se propage à travers la musculeuse dans le mésentère ; la paroi intestinale peut être rétractée.

B- Histologie.

Ce sont des tumeurs à structure endocrine, à stroma très vasculaire et souvent fibro-hyalin, constituées de cordons cellulaires, bordés par de nombreux capillaires sanguins.

SOGA et TAZAWA distinguent trois aspects architecturaux, qui représentent 87 % des cas.

- Type A : formé de gros cordons et de massifs épais qui bourgeonnent en cordons grêles.
- Type B : présente l'aspect de rubans ou de travées minces plus ou moins anastomosées.
- Type combiné (mided) : associe les deux types A et B ; c'est le plus fréquent.

Ce sont des cellules cubiques ou cylindriques, sans anomalies nucléaires notables, dont le cytoplasme abondant présente souvent un aspect finement granuleux.

Par des réactions utilisant les sels d'argent, on individualise :

- un groupe argyrophile (qui absorbe le sel d'argent),
- un groupe argyrophobe.

La réaction de Masson-Fontana permet, dans le groupe argyrophile, de dissocier :

- les formes argentaffines (ou argento-réductrices),
- les formes non argentaffines.

Ces granulations correspondent à un produit stocké, et l'argento-réduction signifie souvent la présence de sérotonine et par conséquent syndrome carcinoïdien.

Les carcinoïdes du grêle (iléon) font essentiellement partie du groupe argento-réducteur, et ce sont eux qui se révèlent par un tableau de carcinoïdose métastasante et sécrétante, du fait de la sécrétion par ces tumeurs :

- de la sérotonine (5 hydroxytryptamine)
- et de la kallikréine (enzyme responsable de la formation de bradykinine),

déterminant des lésions cardiaques droites (coeur et valvules) et artériolaires mésentériques : lésions essentiellement constituées de fibrose sous-endocarditique à type de sclérose élastique sous-intimale et péri-adventicielle.

La mise en évidence et la caractérisation de la sérotonine, utilisant :

- la réaction de Masson-Fontana,
- la présence d'une fluorescéine jaune en lumière ultra-violette après formolage,

sont les procédés les plus utilisés.

Le microscope électronique montre que les granulations avaient la même allure que celles des cellules entéro-chromaffines normales (200 μ),

- mais avec un certain polymorphisme (en croissant, biconcave), avec une forte densité de la partie centrale, avec parfois des granules plus arrondis , correspondant peut-être à un précurseur non réducteur,

- se distinguant d'un groupe plus hétérogène : les carcinoïdes non argentaffines dont les caractéristiques sont :

1- tumeurs intéressant les tissus qui dérivent embryologiquement de :

. l'intestin primitif antérieur (bronches, estomac, dubdénum,...),

. l'intestin postérieur (colon descendant, rectum),

alors que les carcinoïdes argentaffines intéressent plutôt l'intestin primitif moyen.

2- l'absence clinique de syndrome carcinoïdien ;

3- histologie : formées de cordons cellulaires du type B.

II - VOCATION DE SYNTHESE DES TUMEURS CARCINOIDES DU GRELE.

1)- Rappel sur les cellules endocrines digestives.

FEYTER et PAGES avaient montré l'abondance du contingent digestif du système endocrinien périphérique diffus (S.E.D.).

PEARSE regroupe un certain nombre de cellules endocrines dont la signification en pathologie demeure incertaine, possédant des aptitudes fonctionnelles communes :

- mécanisme de synthèse,
- synthèse, stockage,
- et sécrétion d'amines liogènes ou de polypeptides à action hormonale.

En effet

- ces cellules contiennent à l'état naturel des amines liogènes (sérotonine, dopa, ...) ou sont aptes à capter leurs amino-acides précurseurs pour les décarboxyler en amines APUD (Amine Content Precursor Uptake and Decarboxylation).

- Ces cellules élaborent des substances polypeptidi-

ques, dont les analogies structurales importantes font penser qu'elles dérivent peut-être d'un même modèle (gastrine, cholécystokynine).

Amine et polypeptide semblent être associés dans le même granule et des arguments suggèrent que l'amine joue un rôle dans l'élaboration ou la sécrétion du polypeptide (OWMAN et coll. - Rev. Médecine).

PAGES et FEYRTER établissent les liens d'ordre morphologique et topographique entre les carcinoïdes et S.E.D. :

1- Présence dans les carcinoïdes de granules neurosécrétoires ;

2- Carcinoïdes associés à une hyperplasie de cellules endocrines régionales.

Pourtant, d'autres arguments rapprochent les carcinoïdes de la série APUD.

1- Le carcinoïde argentaffine dérive des cellules entéro-chromaffines E.C..

2- Caractères des carcinoïdes semblables à la famille APUD :

a- Stockage de quantité appréciable d'amines (travaux d'HORODA et coll. et HAKAUNU et coll., à propos d'une variété de rongeur africain).

b- Captation des précurseurs d'amines (in vivo et in vitro).

c- Présence d'un équipement enzymatique et cytochimique APUD, mise en évidence par les travaux de PEARSE et WELBOURN, PEARSE et POLAK.

- Alpha glycéro-phosphate déshydrogénase, enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse des membranes lipoprotéiques des granules, estérase et cholinestérase, jouant le rôle de peptidase intra-cellulaire.

Mise en évidence d'une spécialisation fonctionnelle des tumeurs carcinoïdes :

- par les méthodes histologiques : stockage de sérotonine,

- par les méthodes cytologiques et fluorescéine : pour identifier les amines.

Dans les travaux de PEARSE et coll. (30), sur 46 cas étudiés, 30 manifestent une activité polypeptidique :

- Tantôt le carcinoïde élabore le polypeptide attendu, en rapport avec son implantation régionale.
- Tantôt il élabore un polypeptide n'appartenant pas au spectre régional.

Il s'agit d'une spécialisation déviée, ce qui suggère la pluripotentialité de la cellule carcinoïdienne dans la gamme APUD.

2)- En somme :

1- Caractères définissant les carcinoïdes actuels.

= Aux critères classiques :
- architecture endocrinoïde,
- sécrétion sérotonine,
- évolutivité lente,

= s'ajoutent actuellement :
- présence de granulations neuro-sécrétoires,
- un spectre fonctionnel varie dans la gamme APUD,
- potentiel de malignité lié à la tumeur ou à sa sécrétion.

= De ce fait, PEARSE et POLAK avancent l'hypothèse que toutes ces tumeurs dérivent des crêtes neurales et qu'elles constituent le versant endocrine des neurolophomes.

2- Possible association :

a)- Association carcinoïde grêle et adénome bénin à cellules C de la thyroïde, quand elle pose le problème de l'origine de l'élévation de la thyrocalcitonine circulante, à propos d'une observation : Mme CHA, 47 ans (CATTAN), qui pourrait être due à une sécrétion intermittente par la tumeur carcinoïde du grêle (E. CATTAN).

Ce qui permet d'établir l'existence d'un nouveau

type de prolifération multifocale à partir d'éléments cellulaires tenus pour avoir une origine embryologique commune.

b)- Carcinoïdes associés à des adénomes anté-hypophysaires.

B I O L O G I E

Les signes biologiques sont essentiels dans la confirmation du diagnostic du syndrome carcinoïdien endocrinien, et la présence d'un taux élevé de sérotonine dans le sang et de son métabolite urinaire, l'acide 5 hydroxy-indol-acétique, signe le diagnostic.

Mais d'autres substances sécrétées par les tumeurs carcinoïdes peuvent être associées :

1- Bradykinine : découverte en 1964 par OATES.
2- Histamine : par GOWENLOCK, en 1962.
3- ACTH et MSH, en 1964.
4- Thyrocalcitonine, en 1970, par GEOFFROY et MELLEAUX.
5- Prostaglandines, par SUNDLER.

I- SEROTONINE.

Les dosages courants

1)- Principes.

Avant tout dosage, on vérifie que le malade n'absorbe pas certaines substances qui pourraient fausser les résultats, notamment qu'il ne prend pas de médicaments (parmi lesquels salicylés, phénothiazines, pyridoxine, IMAO, etc..), qu'il n'absorbe pas électivement des bananes, noix, tomates ..., aux repas.

En effet, ces précautions prises, on peut être sûr que des taux élevés signent le diagnostic, mais qu'inversement on peut voir des taux de sécrétion normale, alors que l'on se trouve devant des signes cliniques certains.

Bien entendu, des taux répétés sont pratiqués.

2)- Résultats :

1- Sérotonine sanguine.

- Taux normaux : 0,15 ± 0,08 mg/1.
- Les tumeurs carcinoïdes du grêle dépassent souvent 0,30 mg/1.

2- Sérotonine urinaire.

- Taux normal : 0,05 à 0,23 mg/24 h.
- Résultats en fonction de la créatinine, à savoir : 0,08 à 0,15 µg de sérotonine par mg de créatinine.

3- Dosage de l'acide 5-hydroxy-indolacétique urinaire.

- Valeurs normales : 6,5 ± 4 mg/24 h.
- Les tumeurs dont le taux de sécrétion dépasse 70 mg sont le plus souvent compliquées de métastases, hépatiques le plus souvent.

3)- Physio-pathologie :

a)- Le détournement vers la voie métabolique de la sérotonine, dû à une hyperactivité de la tryptophane hydroxylase du tryptophane, explique :

- la cachexie et l'oedème (catabolisme des protéines),
- le syndrome pellagroïde (déficit de l'amide nicotinique).

b)- et l'action pharmacologique de la sérotonine sur différents appareils (par stimulation des fibres lisses et nerfs) explique :

- au niveau appareil respiratoire :
  - . la tachypnée,
  - . le spasme bronchique.
- au niveau de l'appareil cardio-vasculaire : vasoconstriction, entraînant HTA, tachycardie ; les lésions du coeur droit, du fait d'une inactivation probable de la sérotonine dans le poumon.
- au niveau de l'appareil digestif :
  - . spasme du grêle,
  - . suivi de contractions rythmiques,

qui expliqueraient : - les crises subocclusives
- et la diarrhée.

- au niveau des surrénales : la sécrétion des cqtécholamines par dépolarisation des cellules chromaffines de la médullo-surrénale, qui potentialise les effets cardio-vasculaires de la sérotonine.

II- KININES.

1)- Taux sanguin bradykinine : 0,20 nanogramme/ml de sang.

C'est une substance dont la demi-vie est brève (n'excédant pas la minute). De ce fait, les dosages de bradykinine en dehors des crises de flush sont le plus souvent normaux (OATES et SJOERDS, 1964).

2)- Physio-pathologie :

La formation de bradykinine est complexe, mettant en jeu une succession de réactions enzymatiques semblables à celles de l'hémostase, dont la dernière étape était sous la dépendance de la kallikréine contenue dans les lysosomes des cellules tumorales qui transforment le kininogène en bradykinine.

3)- Action sur les différents appareils :

1- Appareil cardio-vasculaire : vaso-dilatation artériolaire et cérébrale, ce qui serait responsable de flush et de collapsus.

2- Appareil respiratoire (NEWBALL et KAYSER) :

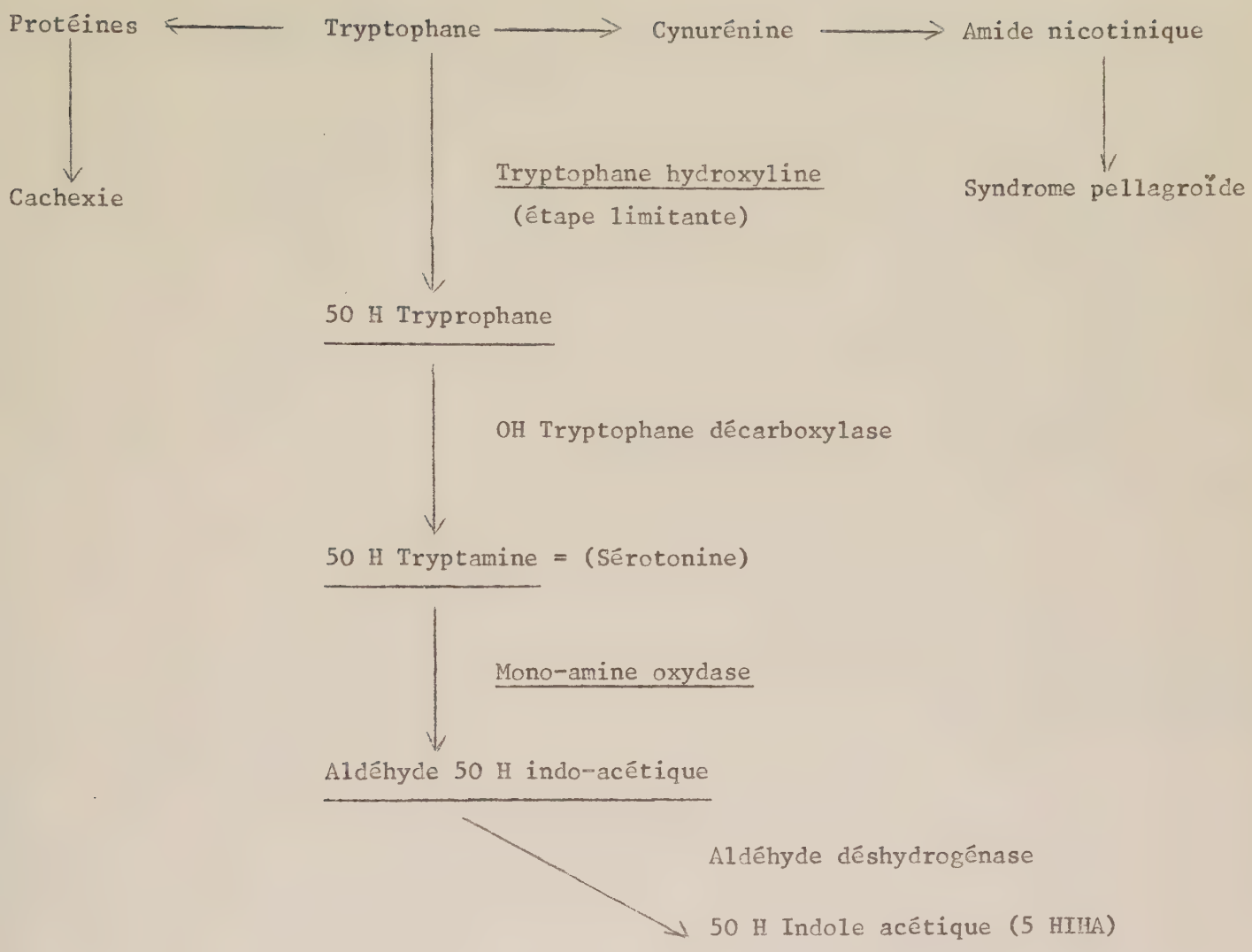
- Constricteur des canaux alvéolaires, responsable du bronchospasme et à la longue d'insuffisance respiratoire.

- Mais ceci ne s'observe que pour des doses pathologiques de bradykinine.

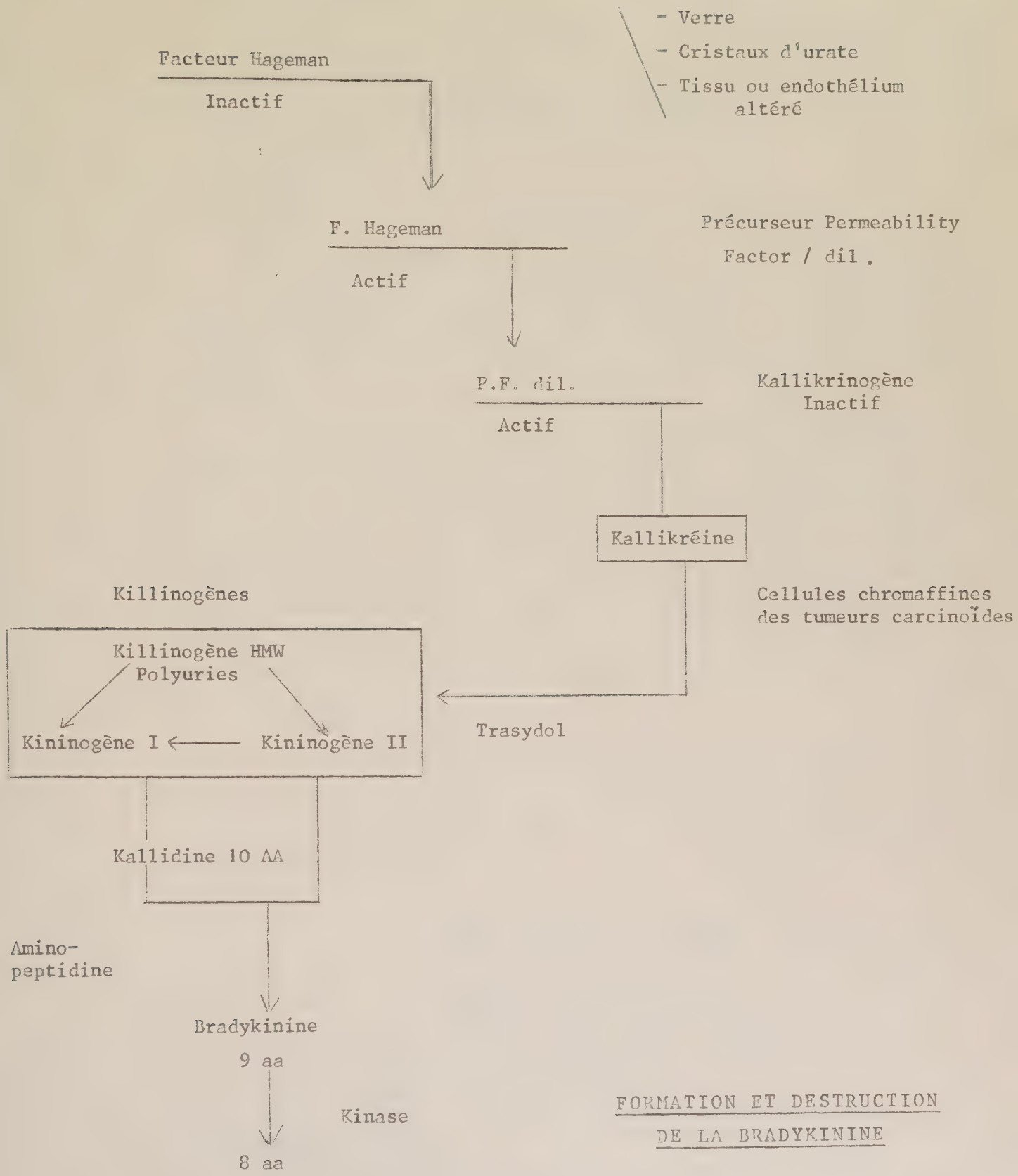
III- HISTAMINE.

Certains auteurs ont trouvé des taux élevés d'histamine sans traduction clinique.

IV- Quant aux PROSTAGLANDINES, leur rôle est discuté.



SYNTHESE ET DEGRADATION de la SEROTONINE



FORMATION ET DESTRUCTION DE LA BRADYKININE

T R A I T E M E N T

GENERALITES

Le traitement repose essentiellement sur la chirurgie, dont le but est d'enlever la masse tumorale et ses adénopathies locales et les métastases accessibles (essentiellement hépatiques).

Si la tumeur est diagnostiquée tôt, le traitement chirurgical est capable de guérir le malade. Mais malheureusement, c'est à un stade tardif que les chirurgiens interviennent, et souvent, soit par des méthodes radicales ou palliatives, ils n'obtiennent que des sursis qui peuvent être parfois de longue durée. L'intérêt d'opérer le maximum de malades au stade le plus tôt possible, en posant les indications les plus larges possibles, est évident.

On distingue :

- le traitement de la tumeur et adénopathies locales,
- le traitement des métastases hépatiques,
- le traitement des manifestations endocriniennes du syndrome carcinoïdien.

I - TRAITEMENT DE LA TUMEUR. (JOUANNEAU)

1)- METHODES CHIRURGICALES.

1- Technique curatrice de l'exérèse.

Elle se fait de deux façons :

1- L'excision locale.

Pour des raisons carcinologiques, on ne fait plus la

simple éradication qui clivait la sous-muqueuse.

En effet, la masse importante de la tumeur nécessite son excision qui emporte la tumeur et toute l'épaisseur de la paroi digestive, au lieu de son implantation qui est suivie d'une réparation anatomique de la brèche.

2- La résection intestinale.

Est le plus souvent pratiquée, car elle peut être :

- limitée à la résection simple du segment intestinal portant la tumeur ;

- large : c'est alors qu'elle emporte non seulement l'intestin tumoral en passant très à distance des limites visibles de la lésion, mais extirpait également au maximum les territoires lymphatiques dépendant de la zone d'implantation tumorale.

2- Les procédés palliatifs

ne sont pratiqués que devant des tumeurs dites dépassées ; elles évitent alors les accidents mécaniques provoqués par les lésions et réduisent le volume de la masse tumoro-métastatique et atténuent ainsi les manifestations endocriniennes du syndrome carcinoïde.

On peut alors faire :

- soit une exérèse qui emporte non seulement la tumeur, mais aussi le maximum d'adénopathies extirpables, même si l'on doit en laisser en place, même s'il existe des métastases autres que ganglionnaires.

Cette méthode semble illogique sur le plan carcinologique ; mais il semble que parfois les lésions tumorales entrent en involution (GEFFROY et CHEDRU) et, de plus, elle réduit les manifestations du syndrome carcinoïde.

- soit des dérivations intestinales internes ou externes réservées aux lésions totalement inextirpables et sténosantes.

2)- RADIOTHERAPIE.

- Elle est très rarement utilisée, car rarement on a constaté l'efficacité de cette méthode seule ou même associée à la chirurgie. Les doses employées sont de l'ordre de 2.500 à 5.000 rads.

- De même, pour l'utilisation palliative des substances cytostatiques ou radio-actives apportées localement dans le péritoine.

II - TRAITEMENT DES METASTASES HEPATIQUES.

Il a un but plus fonctionnel que carcinologique ; en effet, le syndrome carcinoïde est conditionné essentiellement par leur présence et l'ablation ou la destruction partielle de ces métastases réduit la fréquence et l'intensité de ce syndrome.

Les techniques sont multiples.

1- Les résections chirurgicales.

Elles comportent :

- Soit l'hépatectomie réglée, droite ou gauche.
Indiquée seulement s'il existe une métastase volumineuse ou plusieurs nodules tumoraux occupant un seul foie.
Avec des risques opératoires assez élevés.

- Soit la métatarsectomie, par résection partielle atypique ou énucléation, qui est souvent indiquée, car les risques opératoires sont moindres et a des bons résultats.

2- L'apport local de drogues cytotoxiques.

Elle est utilisée lorsque le foie est envahi de multiples métastases.

En fait, ce type de traitement est rarement utilisé.

On pratique, soit :

1- l'injection per-opératoire dans l'artère hépatique :

- soit de moutarde à l'azote : 80 mg (ELLIS),
- soit de thioteja (ARIEL).

2- Perfusion à l'aide d'un cathéter dans l'artère hépatique :

- de substances telles que 5-fluoro-uracile (BRENNEM et SAN DIEGO, 1962 - RUED et KNIFERS, 1963), en surveillant.

Deux complications possibles :

- soit la thrombose de l'artère hépatique,
- soit la survenue d'une sclérose hépatique, qui est prévenue par l'arrêt de la perfusion dès les premières modifications des tests hépatiques.

3- Perfusion par voie veineuse portale, dont les résultats n'ont pas été concluants.

3- Ligature de l'artère hépatique.

1)- Généralités :

La ligature de l'artère hépatique, si elle ne modifie pas l'évolution finale de la maladie, permet de supprimer, dans la plupart des cas, le syndrome endocrinien clinique et biologique des métastases hépatiques de façon transitoire, mais parfois assez prolongée, ce qui n'est pas négligeable pour le confort du malade.

2)- Principe :

Proposée dans le traitement des tumeurs malignes du foie primitives ou secondaires, elle n'a été pratiquée la première fois que dans les années 1953 (RIENHOFF et WOODS), d'après les travaux de SEGALL, BREEDER et YOUNG, qui démontrèrent que ces tumeurs ont une vascularisation presque uniquement artérielle qui croît avec le volume tumoral. De ce fait, la suppression de l'apport artériel pourrait entraîner une nécrose ischémique du tissu tumoral et freiner son évolu-

tion sans retentir gravement sur le parenchyme hépatique sain qui continue à recevoir du sang par le veine porte.

On sait l'efficacité thérapeutique de la ligature artérielle sur les signes fonctionnels (flush + diarrhée) et biologiques (sérotonine et 5 HIA) et scintigraphiquement.

3)- Résultats :

AUTEURS	NOMBRE MALADES	AMELIORATION CLINIQUE BIOLOGIQUE
1970 - MADDING - KENNEDY	1	+
1970 - MURRAY	3	+
1972 - HUGUET - LOYGUE	1	(-)
1971 - ANNE et SKESTADT	1	+
1973 - MAC DERMOTT	1	+
1974 - LEGER	1	+
1975 - EDELMANN - TOURNEUR	1	+

A la vue de ce tableau, il semble que la ligature hépatique artérielle soit une intervention de type antalgique, bénigne la plupart du temps dans les suites et dont l'efficacité sur les signes cliniques et biologiques semble donner l'illusion de la guérison.

Mais il semble, à la longue, que la symptomatologie reprenne. Mais le confort est tel qu'il est souhaitable de la faire à tout malade qui présente ses indications : métastases hépatiques inaccessibles à l'exérèse chirurgicale.

4- Lyse isotopique par apport local d'yttrium 90.

Après cathétérisme de l'artère hépatique, soit préparatoire, soit par voie axillaire, on injecte 15 à 20 µc d'yttrium dilués dans un produit de contraste pour contrôler radiologiquement le lieu de dépôt.

5- La radiothérapie.

Elle a pu être tentée et semble donner des résultats satisfaisants dans les cas où les autres traitements avaient échoué. Le malade reçoit environ 2.000 à 3.500 rads répartis en six semaines.

III - TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS GENERALES DU SYNDROME CARCINOIDIEN.

1)- Traitement médical.

Il associe essentiellement les antisérotonines et les substances cytostatiques.

1/- La lutte contre l'hypersérotoninémie comporte :

1- La réduction de l'apport exogène du tryptophane.

Trop compliquée sur le plan pratique ; en effet, il faudrait limiter l'apport quotidien inférieur à 100 mg ; de plus, ce régime aggrave l'hypoprotidémie et les lésions pellagreuses.

2- Médicaments inhibant une étape de la synthèse de la sérotonine.

a- La restriction alimentaire en pyridoxine, co-facteur de la décarboxylation de 5 hydroxytryptophane en sérotonine, qui entraîne souvent une altération de l'état général.

b- L'alpha-méthyl-dopa, qui inhibe la décarboxylation du 5-hydroxy-tryptophane en 5-hydroxy-tryptamine, dont l'action est limitée à la tumeur sécrétant ce dernier.

c- La parachlorophénylalanine est la plus efficace des drogues inhibitrices de la synthèse de la sérotonine.

La dose efficace semble de l'ordre de 750 mg ; elle agit bien sur la diarrhée.

3- Médications s'opposant à l'action de la sérotonine.

a- Les dérivés de l'ergot de seigle.

- Le méthysergide (Desernil) qui est le plus puissant et le plus spécifique des anti-sérotoniques. Il se donne à la dose de 4 à 6 mg par jour.

b- D'autres substances agissent également :

- le migristène,
- la périactine, qui est un antihistaminique,
- la chlorpromazine, qui améliore les flushs,
- la cinansérine.

2/- Les substances antibradykinine.

Comme on l'a vu au chapitre biologique, la décharge de bradykinine est vite suivie de son catabolisme ; de ce fait, il semble que l'action des antibradykinines n'a pas apporté l'efficacité clinique constatée.

Parmi ces substances, on peut citer : les anti-enzymes (dont le Trasylol), l'aspirine, la phénylbutazone, le tofranil, l'atropine.

3/- Les substances caryolytiques.

De maniement difficile, elles ne doivent pas être utilisées au stade initial de la maladie, à la vue de la longue évolutivité de la maladie, et doivent être réservées au stade terminal. Parmi les substances utilisées, on trouve le cyclophosphamide, le 5 FU et l'alkeran.

4/- La corticothérapie.

Elle agit comme adjuvant et anti-inflammatoire.

2)- L'hypophysiolyse par l'yttrium radio-actif.

Proposée à la suite des travaux de PAGES, qui montra une certaine réceptivité du système des cellules claires à l'égard de l'hormone somatotrope, elle reste une méthode d'exception et manque de recul pour qu'il soit possible de tester son efficacité.

Après cette revue des méthodes, voyons les indications

que l'on peut en tirer.

IV - LES INDICATIONS.

1- Le traitement à visée curatrice.

Il dépend du siège de la tumeur, de son aspect macroscopique et de son degré d'extension anatomique.

C'est ainsi que MAC DONALD a proposé une classification en se basant sur le développement de la tumeur :

- Stade I : Tumeur petite, sous-muqueuse = Excision locale.
- Stade II : Envahissement pariétal = Exérèse d'organe.
- Stade III : Extension lymphatique = Exérèse d'organe + curage ganglionnaire.
- Stade IV : Métastases viscérales : qui ne sont pas une contre-indication opératoire.

En fait, on associe le plus souvent, à l'exérèse d'organe, un curage ganglionnaire dans le stade II.

L'excision locale est peu indiquée ; il faut la réserver seulement si la tumeur est de petite taille et histologiquement cantonnée à l'espace sous-muqueux, n'envahissant pas la tunique musculaire. De ce fait, la résection intestinale réglée représente le traitement de choix.

2- Le traitement à visée palliative.

Ne doit se résumer qu'à la simple dérivation, alors indiquée en présence de lésions inextirpables et sténosantes. Car, du fait de la diminution des signes endocriniens du syndrome carcinoïde et parfois de la stabilisation des métastases après ablation de la tumeur, on tend actuellement à opérer le maximum de malades en s'efforçant d'extirper la tumeur, le maximum d'adénopathies satellites et les métastases hépatiques accessibles ; et dans le cas d'un traitement palliatif, on associera le plus souvent les antisérotonines : désernil et parachlorophénylalanine et un cytotoxique, tel le melphalan.

PROBLEMES D'ANESTHESIE ET DE REANIMATION DANS LES CARCINOIDES

I- LES PRINCIPAUX PROBLEMES.

Anne de RIBIER, en reprenant les articles publiés à ce sujet, les classe selon leur physio-pathologie.

1)- Troubles dus à la libération de la sérotonine.

(STONE (H.H.) et DONELLY, 1960)

Par ordre de fréquence :

1- Accès hyperkinétique avec tachycardie et HTA.

4 malades sur 26 dans la littérature.

Par action directe inotrope et chronotrope positive, indirecte par la libération secondaire des catécholamines.

Majorée par l'action ganglioplégique des drogues anesthésiques.

2- Réveil anesthésique retardé (DERY) : 1 malade / 26.

Cet auteur l'explique par la libération de sérotonine. Or, celle-ci ne passe pas la barrière hémato-méningée.

3- Hyperpnée d'origine centrale.

4- Hypoprotidémie due à la déviation du métabolisme du tryptophane.

2)- Troubles liés à la libération de bradykinine.

1- Flush isolé (5 malades / 26). La moins grave. Réagit bien au Trasydol (R. DERY).

2- Vaso-dilatation avec flush avec au maximum un collapsus : 5 malades / 26.

3- Bronchospasme (5 malades / 26) : difficile à traiter.

3)- Complications liées au terrain.

Malades porteurs de valvulopathie droite.

II- LES FACTEURS AGGRAVANTS.

- DERY (R.), 1974.
- MALAVAUD (A.), PIDINELLI (L.), QUILICHINI SETHIAM, 1970.

1- Les manifestations directes ou indirectes par la palpation abdominale.

2- L'interaction des catécholamines endogènes ou exogènes sur la tumeur, à type de réaction sympathomimétique.

3- Les médicaments qui augmentent le relarguage de la sérotonine :

a- Blocage du stockage de la sérotonine (Réserpine, Prénylamine).

b- Diminution du stockage et de l'activité de la pompe qui conduit la sérotonine dans le granule (Thiamine, Guanéthidine, IMAO).

3- Par un mécanisme inconnu (Dextran - Polymyxine B - Toluidine - Propanidid - Morphine) et tous les morphinomimétiques.

III - PREVENTION DES ACCIDENTS ANESTHESIOLOGIQUES DEPENDANT DU CARCINOIDE

(lors des différentes étapes)

1)- La préparation du malade comporte :

1- La rééquilibration hydro-électrique et protéique visant à corriger les désordres causés par la diarrhée.

2- Un régime pauvre en tryptophane :

- apport devant être inférieur à 100 mg/jour, qui diminue parfois les signes cliniques et biologiques ;

- qui entraîne souvent un syndrome pellagroïde,
- uniquement réservé en période pré-opératoire.

3- L'administration de substances anti-sérotonine et anti-bradykinine.

= Parmi les substances anti-sérotonine :

- On retient les phénothiazines, le méthylsergide, le parachlorophénylalanine, efficaces contre la diarrhée,
- et les antihistaminiques, qui diminuent la perméabilité du granule de stockage et bloquent les récepteurs sérotoninergiques.

= Les substances antikinines :

- Sont moins efficaces à titre préventif.
- Sont utilisées :
  . les anti-enzymes comme le Trazylol,
  . " l'acide amino-caproïque.

2)- La prémédication,

en évitant les manifestations sympathiques de l'angoisse, comportera :

- une drogue sédative à propriété antisérotonine,
- et un parasympatholytique.

Sont les plus utilisés : l'alimémazine, la chlorpromazine, l'hydroxyzine et le diazépam.

3)- L'induction anesthésique.

- La libération de catécholamine sera évitée par une induction douce, une narcose profonde associée à une bonne analgésie, l'intubation la moins réflexogène possible, une bonne ventilation du malade et des variations tensionnelles minimum (25) (WYLIE W.D. et CHURCHILL DAVIDSON, 1972).

- Seront éliminées d'emblée la rachianesthésie et la péridurale (2) (BAUMANN J., 1961).

- A éviter aussi toutes les causes de pression de la masse tumorale, à savoir :

. les manipulations et les changements de positions brutaux,
. la palpation abdominale,
. les curares dépolarisants qui, par fasciculation, entraînent une hyperpression intra-abdominale.

4)- L'intubation.

- L'intubation sous anesthésie locale à la lignocaïne pulvérisée a été proposée, mais provoquerait des stress.

- De ce fait, quatre conditions doivent être remplies par les drogues anesthésiques :

1- ni histamino-libératrices,
2- ni sympathomimétiques,
3- ni ganglioplégiques,
4- ni libératrices d'hormones carcinoïdes.

- Parmi les substances utilisées, on emploiera :

1/- Comme narcotique :

a)- Le thiopental :

Bien toléré, car, malgré la libération d'histamine qu'il entraîne, il augmente le turn-over de la sérotonine.

Il a une induction rapide et entraîne une narcose profonde.

b)- Le gamma-hydroxybutyrate de sodium :

Présente plus d'inconvénients, mais est pourtant très utilisé.

Il provoque des mouvements cloniques à l'induction, une bradycardie initiale avec tachycardie réflexe, des variations tensionnelles.

De plus, il induit une narcose légère, une analgésie faible.

c)- Sont à éviter :

- Kétamine : sympathomimétique.
- Althésin : qui est rarement utilisée.
- Propanidid et méthohexital : durée d'action trop

courte, mais aussi entraîne (Propanidid) des variations tensionnelles par histamino-libération.

2/- Anesthésiques volatils (2) (BAUMANN) :

- Le méthoxyflurane, qui n'est ni ganglioplégique, ni sympathomimétique, ni histamino-libérateur ; c'est le plus maniable, d'autant plus qu'il est très analgésique.

- Le protoxyde d'azote a été utilisé chez tous les malades.

- L'halothane, malgré les variations tensionnelles lors des utilisations brutales, est très utilisé, car il est très maniable et qu'il diminue le turn-over de la sérotonine.

- Sont à éviter l'éther et le cyclopropane, car sympathomimétiques.

3/- Les curares (15) (LIPMAN et CLEVELAND).

Seul le bromure de pancuronium ne présente pas d'inconvénients.

Les curares dépolarisants (chlorure et iodure de succicurarium et dexaméthonium) entraînent des fasciculations et sont à éviter (15).

Dans les curares non dépolarisants, on évite la D-tubocurarine, car elle est histamino-libératrice et ganglioplégique.

4/- Les analgésiques :

Les morphinomimétiques sont théoriquement contre-indiqués, car sérotonino-libérateurs ; ils sont quand même utilisés, comme la péthidine, car analgésiques puissants.

5/- Monitoring du malade, par :

- ventilation contrôlée,
- surveillance cardiaque à l'électroscope,
- surveillance de la pression artérielle par voie sanglante.

IV - TRAITEMENT DES ACCIDENTS OPERATOIRES SPECIFIQUES.

Les accidents opératoires ne sont contrôlés efficacement que par un traitement étiologique (5), et Anne de RIBIER, dans son étude de 6 cas opérés à Bichat, nous propose le schéma suivant :

1/- Les manifestations sérotoninergiques, à savoir flush, hypertension et tachycardie, seront traitées par :

- phénpthiazines : 25 mg I.V. de Lévomépromazine à répéter ou 25 à 50 mg de Chlorpromazine.

2/- Les manifestations bradykininergiques, à savoir le bronchospasme, la bradycardie et l'hypotension, par vasodilatation, associées parfois à des modifications de perméabilité vasculaire, seront traitées par :

- le Trasydol, qui est l'antibradykinine le plus puissant (9) (HOLLANDER), bloquant l'activité de la kallykréine, à des doses de 25.000 à 125.000 U., jusqu'à 2,5 mg par 24 heures.

- l'acide epsilon amino-caproïque.

- l'hémi-succinate d'hydrocortisone, utilisé aussi (mais son action n'est pas prouvée).

Il faudra, bien entendu, corriger l'hypovolémie relative et les troubles hydro-électrolytiques induits par la fuite plasmatique dans les espaces extra-cellulaires.

Malgré les énormes progrès réalisés dans la compréhension du syndrome carcinoïdien, d'immenses inconnues subsistent : la preuve en est apportée par notre malade, qui a fait un accident grave avec inefficacité circulatoire liée à un fantastique bronchospasme qui ne se levait que lors des épisodes agoniques. Il est à noter que l'équipe anesthésique connaissait particulièrement bien le problème, puisque la thèse d'Anne de RIBIER a été soutenue quelques jours avant l'intervention.

C O N C L U S I O N S

Les carcinoïdes du grêle, malgré leur rareté (0,1 % des tumeurs digestives), suscitent un intérêt extrêmement grand. Atteignant le plus souvent le sujet de la soixantaine, ces tumeurs se révèlent soit par des signes de tumeurs du grêle dont le diagnostic est affirmé par le transit baryté, soit par un syndrome humoral complexe. Celui-ci semble bien n'apparaître cliniquement que lorsque existent des métastases hépatiques ; en tout cas, il faut une masse humorale suffisante. Ce syndrome est fait cliniquement de flush, de diarrhée, d'accès dyspnéique par bronchospasme et, comme on le sait depuis peu, d'un rétrécissement orificiel cardiaque. Ce syndrome carcinoïdien semble en rapport avec une sécrétion importante de sérotonine et de bradykinine, mais d'autres substances sont probablement en cause. Quoi qu'il en soit, c'est le dosage de la sérotoninémie et de son catabolite (5 HIA) dans les urines qui permet de rattacher les signes cliniques à une tumeur carcinoïde. Le dosage des autres produits secrétés est soit délicat, soit impossible en raison de la fugacité du produit.

Ces dernières années, les travaux concernant le système endocrinien périphérique diffus et la série APUD de PEARSE ont permis l'intégration de la tumeur carcinoïde parmi ces tumeurs vraisemblablement neuro-endocriniennes. Histologiquement, on distingue les carcinoïdes argentaffines, les plus typiques, et les non argentaffines, qui intéressent peu le grêle et qui ont un tableau beaucoup moins typique. Le traitement est soit curatif : exérèse totale chirurgicale, soit le plus souvent palliatif. Ce dernier comprend l'exérèse de la tumeur du grêle et des métastases extirpables ou

la désartérialisation hépatique, soit par embol, soit par ligature chirurgicale.

Quant aux drogues s'opposant aux effets des substances anormales sécrétées, leur intérêt est surtout grand en pré- et per-anesthésique. En effet, le bronchospasme menace la vie du malade et sa thérapeutique est extrêmement délicate. On peut donc proposer préventivement les antisérotonines et les antibradykinines.

Grâce à la chirurgie d'indication très étendue, la survie à long terme est possible et confortable ; c'est ce qu'illustre l'observation que nous avons rapportée.

Par rapport aux autres observations de la littérature, celle de notre malade se distingue par un point extrêmement particulier : l'existence d'une artérite des membres inférieurs, dont l'apparition coïncide avec les premières manifestations du syndrome carcinoïdien. Les sympathectomies et l'exérèse de la tumeur grêlique ont amené une disparition des signes artéritiques.

B I B L I O G R A P H I E

1 - BAEZA (M.G.) - Carcinoïd tumors of the gastro-intestinal tract.- Meeting of the American Proctologic Society, Denver, 1968, 147.

2 - BARCLAY (R.) - A clinico-pathologic study of carcinoïd tumors.- Surg. Gyn. Obst. 1968, 126, 483.

3 - BARRETO (A.) - Carcinoïd tumors and the carcinoïd syndrome.- Am. J. Gastroent. 1967, 48, 125.

4 - BERGER (G.) - Le démembrement anatomo-pathologique actuel des carcinoïdes.- Rev. Méd., 1975, n° 30, 2077.

5 - CHICHE (B.), MORIN (Y.), MARRAL (D.), CARLI (C.) - Ligature de l'artère hépatique pour métastases d'une tumeur carcinoïde.- Nouv. Presse Méd. 1975, 4, 1279-1281.

6 - CUNNINGHAM (P.J.), NORMAN (J.), RAY (B.) - Malignant carcinoïd associated with thoraco-abdominal aneurysm and analysis of thirty one cases of gastro-intestinal carcinoïd tumors.- Ann. Surg., 1972, 176, 613.

7 - CUTLER (S.J.) - Report on the third national cancer survey. In Seventh National Cancer Conference Proceedings, Philadelphia, J.B. Lippincott, 1973, 639-652.

8 - DERY (R.) - Theorical and clinical considerations in anesthesia for secreting carcinoïd tumors.- Can. Anesth. Soc. J., 1974, 18 : 245.

9 - DIFFENBAUGH (W.G.), ANDERSON (R.F.) - Carcinoïd tumors of the gastro-intestinal tract.- Arch. Surg., 1954, 139, 379.

10 - DREUX (C.), BOUSQUET (B.), HALTER (D.) - Exploration biochimique des tumeurs carcinoïdes.- Ann. Biol. Clin., 1973, 31 : 283-294.

11 - FEYRTER (F.) - Le problème du carcinoïde.- Wien Med. Wschr., 1958, 108, 1099.

12 - FOREMAN (R.C.) - Carcinoïd tumors. Report of 38 cases.- Ann. Surg., 1952, 136, 838.

13 - GEFFROY (Y.) - La tumeur carcinoïde de l'intestin grêle. Etude clinique, biologique, évolutive.- Act. Hép. Gastro-int. Hôtel-Dieu, 1966, 4, 252.

14 - GODWIN (J.D.)- Carcinoïd tumors. An analysis of 2.837 cases.- J. of Am. Cancer Society, 1975, 36, 500.

15 - GROLLEAU (J.-Y.), HARDY (M.), HERVOUET (D.), LE BODIC (M.F.), MUSSINI-MONTPELLIER (J.) et VISBECQ (J.) - Tumeurs carcinoïdes à double localisation iléale et bronchique.- J. Chir. Paris, 1972, 104, 413.

16 - HAJDU (T.) - Carcinoïd tumors. A study of 204 cases.- Am. J. Clin. Path., 1974, 61, 521.

17 - HOLLENDER (L.F.), OTTENI (F.), THOMAS (M.), BUR (F.) - Etude anatomo-clinique de 21 tumeurs malignes primitives du jéjunum et de l'iléon.- Ann. Chir., 1972, 26, 639.

18 - HUGUET (J.), GALLOT (B.) - Les ligatures de l'artère hépatique.- Méd., Chir. dig., 1972, 1, 21.

19 - JOUANNEAU (P.), MALAFOSSE (H.) - Les tumeurs carcinoïdes du tube digestif.- Rapport au 73e Congrès de Chirur-

gie de Paris - Paris, 1971, 1 vol., Masson, éd.-

20 - KUIPPER (D.H.), GRACIE (W.A.), POLLARD (H.M.) - Twenty years of gastro-intestinal carcinoïds.- Cancer, 1970, 25, 1424.

21 - LOYGUE (J.), HUGUET (M.) - La ligature de l'artère hépatique. Résultats de 16 interventions pratiquées pour tumeur maligne du foie.- Chir., 1972, 98, 593.

22 - MAC DERMOT (W.), HENSLE (P.) - Metastatic carcinoïd to the liver treated by hepatic desarterialization.- Ann. Surg., 1974, 180, 305.

23 - MAC DONALD (R.A.) - A study of 356 carcinoïds of the gastro-intestinal tract.- Am. J. Med., 1956, 21, 867.

24 - MAC KIRDIE (M.) - Carcinoïd of gastro-intestinal tract.- Am. J. Surg., 1966, 112, 257.

25 - MALAVAUD (A.), PIDINELLI (L.), QUILICHINI (".), SETHIAM (H.) - Problèmes anesthésiologiques posés par les carcinoïdes digestifs sécrétants (à propos d'une observation).- Anesth. An. Réan., 1972, 27, 657.

26 - MILLER (D.), HERMANN (J.) - Argentaffin tumors of the small bowell. A roentgen sigh of malignant change.- Radiology, 1942, 39, 214.

27 - MOERTEL (C.), SAUER (W.), DOCKERTY (M.), BAGGENSTOSS (J.) - The history of the carcinoïd tumor of the small intestine.- Cancer, 1961, 14, 901.

28 - MORGAN (J.G.), MARKS (C.), HEARN (D.) - Carcinoïd tumors of the gastro-intestinal tract.- Ann. Surg., 1974, 180, 720.

29 - PAGES (A.) - Les tumeurs carcinoïdes : bilan provisoire et perspectives.- Biol., Méd., Paris, 1967, 56, 421.

30 - PEARSE (A.G.F.), POLAK (J.M.) - Endocrine tumors of neural crest origin : Neurolophomas, Ajudomas and the APUD concept.- Med. Biol., 1974, 52, 1.

31 - RIBIER (A.) - Les problèmes d'anesthésie et de réanimation dans les carcinoïdes du grêle (A propos de 6 cas).- Thèse Paris, 1975, 50 p.-

32 - SANDERS (R.J.), AXTELL (H.K.) - Carcinoïds of the gastro-intestinal tracts.- Surg., Gyn., Obst., 1964, 8, 369.

33 - SAUER (W.G.), DEARING (W.H.), FLOCK (E.V.), WAUGH (J.M.)- Functioning carcinoïd tumors.- Gastro-enterology, 1958, 34, 216.

34 - SAX (R.E.), SPECK (R.), CLEVELAND (J.C.) - Analysis of 31 patients with carcinoïd tumor of the gastro-intestinal tract.- Ann. Surg., 1970, 36, 511.

35 - SWENSEN (S.R.), SNOW (E.), GAISFORD (W.D.) - Carcinoïd tumors of the gastro-intestinal tract.- Am. J. Surg., 1973, 126, 818.

36 - THORSON (A.), BJORK (G.), BJORKMANN (G.), WALDENSTROM (J.) - Malignant carcinoïd of the small intestin with metastases to liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspide regurgitation without septal defect) peripheral vaso-motors symptoms, bronchoconstriction and an unusual type of cyanosis.- Am. Heart. J., 1954, 44 : 795.

37 - VAN SICKLE (D.G.) - Carcinoïd tumors. Analysis of 61 cases, including 11 cases of carcinoïd syndrome.- Clev. Clin. Q., 1972, 39, 79.

38 - VARAY (A.) - Précis de Gastro-entérologie.- Paris, 1965, p. 437-443 - Masson, éditeur.

39 - WEDELL (J.), SCHULTE (H.D.), SCHULZ (H.) - Zur Klinik,

pathologie, und chirurgischen therapie der Karcinoide des Gastrointestinaltraktes.- Langenbecks Arch. Klin. Chir., 1969, 323, 318.

40 - WILSON (H.), STORER (E.H.), STAR (F.J.) - Carcinoïd tumors. Study of 78 cases.- Am. J. Surg., 1963, 105, 682.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Président
de l'Université Paris-VII

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Xavier Bichat,

Pr. J. BAUMANN

Le Président de la thèse,

Pr. Ph. THIBAULT